

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 2 月 15 日 (15.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/10451 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/765, A61P 3/10

Masahiro) [JP/JP]; 〒620-0055 京都府福知山市篠尾新  
町3-100 エル・アルカサル703号 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/IB00/01112

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 9 日 (09.08.2000)

(74) 代理人: 弁理士 今村正純, 外 (IMAMURA,  
Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁  
目5番5号 KRFビル5階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/224883 1999 年 8 月 9 日 (09.08.1999) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,  
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 天藤製  
薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PROD-  
UCTS, LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市篠  
尾町995 Kyoto (JP). 東海教育産業株式会社 (TOKAI  
EDUCATION INSTRUMENTS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒  
259-1143 神奈川県伊勢原市下粕屋164 Kanagawa (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 高田 繁生  
(TAKADA, Shigeo) [JP/JP]; 〒259-1112 神奈川県伊勢  
原市東富岡517-12 Kanagawa (JP). 長戸康和 (NAGATO,  
Yasuhiro) [JP/JP]; 〒243-0122 神奈川県厚木市森の  
里2-20-12 Kanagawa (JP). 村上正裕 (MURAKAMI,

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療剤

(57) Abstract: Drugs for preventing and/or treating diabetes or complications of diabetes which have a hypoglycemic effect. These drugs contain as the active ingredient a mixture of cyclic and/or chain polylactic acids having a degree of condensation of from 3 to 19.

(57) 要約:

本発明の目的は血糖低下作用を有する糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／  
又は治療のための医薬を提供することである。本発明によれば、縮合度 3～19  
の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿  
病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

WO 01/10451 A1

## 明細書

### 糖尿病治療剤

#### 技術分野

本発明は、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬、より詳細には、特定の縮合度を有するポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

#### 背景技術

糖尿病は、インスリンの分泌不足又はその標的細胞側の感受性低下などに基づく糖代謝を中心とした代謝異常であり、高血糖をきたすことが大きな特徴である。高血糖が長期間持続すると、血管障害を主要因として、網膜症、腎症、神経障害など、種々の臓器や神経に深刻な合併症が生じる。従って、糖尿病の治療では血糖値をコントロールして正常値に維持することが極めて重要であり、そのための手段が古くから研究されている。

糖尿病はさらに病型により、インスリン依存型糖尿病（I D D M；I型糖尿病）とインスリン非依存型糖尿病（N I D D M；II型糖尿病）に分類される。インスリン非依存型糖尿病（II型糖尿病）は、発症が緩徐で生命維持に必ずしもインスリン治療を必要とはせず、食事療法、運動療法および薬物療法の組み合わせにより血糖値をコントロールすることができる。薬物療法においては、経口血糖低下剤の1種であるインスリン分泌促進剤が臨床で広く用いられている。しかしながら、現在利用可能なインスリン分泌促進剤は、いずれも血糖値に非依存的にインスリン分泌を促進するため、用量を誤ると重篤な低血糖を引き起こしたり、あるいは十分に血糖値をコントロールできないという問題があり、必ずしも満足できるものではない。

そこで、副作用が少なく、血糖値を十分にコントロールすることができる新規な医薬が提供されれば、糖尿病患者の血糖管理に極めて有用であることが期待さ

れる。

#### 発明の開示

本発明は、血糖低下作用を有する糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬を提供することを解決すべき課題とした。

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を糖尿病誘発モデルラットに投与することによって血糖値を有意に抑制することができることを見出し、本発明を提供するに至った。なお、これまでの研究により、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ L-乳酸混合物は、抗悪性腫瘍剤として（特開平 9-227388 号公報および特開平 10-130153 号公報）、また癌患者の QOL 改善剤として（特願平 11-39894 号明細書；日本癌治療学会誌第 33 巻第 3 号第 493 頁）有用であることが報告されているが、血糖低下作用を有することは本発明者らにより今回初めて見出されたものである。

即ち、本発明の第 1 の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

本発明の別の側面によれば、縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、血糖低下用医薬が提供される。

本発明の医薬は、特に I I 型糖尿病またはその合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。

本発明の好ましい態様においては、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸は実質的に L-乳酸から成る。

本発明の一態様においては、有効成分として用いる縮合度 3～19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物として、乳酸（好ましくは、実質的に L-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2～3 の 25～

50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分を用いることができる。

乳酸の脱水縮合は、例えば、窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行うことができる。

また、逆相カラムクロマトグラフィーは、ODSカラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

本発明の別の側面によれば、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬または血糖低下用医薬の製造における、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の使用が提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、治療有効量の縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための方法または血糖を低下する方法が提供される。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本明細書の製造例1で得られたポリ乳酸混合物の質量スペクトルを示す。

図2は、空腹時血糖値に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図3は、早朝血糖値に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図4は、摂食量に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

図5は、体重増加に及ぼすポリ乳酸混合物の効果を示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良の形態

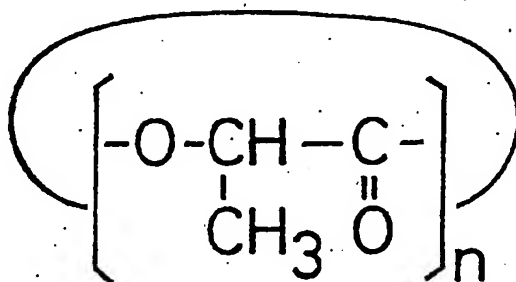
以下、本発明の実施態様および実施方法について詳細に説明する。

本発明の医薬においては、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が有効成分として用いられる。

本発明で言う「ポリ乳酸混合物」とは、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状

のポリ乳酸が任意の割合で存在する混合物を意味する。即ち、「混合物」という用語は、縮合度 3 ～ 19 の何れかを有するポリ乳酸の混合物であることを意味すると同時に、環状および鎖状のポリ乳酸の混合物を含む概念としても用いられる。このような「ポリ乳酸混合物」は、本明細書中以下に述べるように、乳酸を脱水縮合し、適当な方法で精製することにより得ることができる。なお、本明細書では便宜上「ポリ乳酸混合物」という用語を用いたが、この中には一定の縮合度を有する環状のポリ乳酸または一定の縮合度を有する鎖状のポリ乳酸といった単一成分から成るポリ乳酸も含まれる。

縮合度とは、ポリ乳酸中における反復単位である乳酸単位の数意味する。例えば、環状のポリ乳酸は下記の構造式を有することが推測されるが、式中の  $n$  が縮合度を表す（即ち、 $n = 3 \sim 19$ ）。



本明細書で単に「乳酸」と称する場合、この乳酸には L-乳酸、D-乳酸またはこれらの任意の割合の混合物の全てが包含される。本発明においては好ましくは、乳酸は実質的に L-乳酸から成る。ここで言う「実質的に」とは、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比率〔即ち、 $(\text{L-乳酸単位数} / \text{L-乳酸単位数} + \text{D-乳酸単位数}) \times 100$ 〕が、例えば 70% 以上、好ましくは 80% 以上、より好ましくは 85% 以上、さらに好ましくは 90% 以上、特に好ましくは 95% 以上であることを意味する。なお、ポリ乳酸混合物中における L-乳酸単位の比

率は、出発物質として使用する乳酸中に存在するL-乳酸とD-乳酸の比率に依存する。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、糖尿病誘発マウスにおいて高血糖抑制作用を示すことから、糖尿病又はその合併症（例えば、網膜症、腎症、又は神経症）の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、特開平9-227388号公報、特開平10-130153号公報、または特願平11-39894号明細書（これらの特許明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の開示として含める。）などに記載の製造方法により得ることができる。

より具体的には、例えば、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、下記の方法により得ることができる。

まず、乳酸（好ましくは、実質的にL-乳酸から成る乳酸）を不活性雰囲気下で脱水縮合させる。不活性雰囲気としては、例えば、窒素ガス、アルゴンガスなどが挙げられるが、窒素ガスを用いるのが好ましい。

脱水縮合反応は、常圧～1 mmHg程度の減圧下、110～210℃、好ましくは130～190℃の温度で行われるが、段階的減圧および段階的昇温によって行うのが特に好ましい。反応時間は適宜設定できるが、例えば1～20時間反応を行うことができる。段階的減圧および段階的昇温を用いる場合には、反応時間を2以上から成る部分的な反応時間に分け、それぞれの部分において圧力と温度を設定して反応を行う。段階的減圧を用いる場合は、例えば、常圧→150 mmHg→3 mmHgと減圧することができ、段階的昇温を用いる場合は、例えば、145℃→155℃→185℃と昇温することができる。実際には、これらを組み合わせ、例えば、145℃で常圧で3時間、145℃で150 mmHgで3時間、155℃で3 mmHgで3時間そして185℃で3 mmHgで1.5時間反応を行うことができる。

次いで、この脱水縮合反応により得られた反応混合物にエタノールおよびメタノールを加え、濾過して濾液を乾燥してエタノールおよびメタノール可溶分が得られる。即ち、本明細書で言う「エタノールおよびメタノール可溶分」とはエタノールとメタノールの混合液に可溶な画分を意味する。なお、エタノールおよびメタノール可溶分を得る際には、脱水縮合反応の反応混合物をエタノールおよびメタノールと混合するが、その際のエタノールとメタノールの比率は適宜設定することができ、例えばエタノール：メタノール＝１：９である。なお、反応混合物にエタノールとメタノールを添加する順番、方法などは限定されず、適宜選択することができ、例えば、脱水縮合反応の反応混合物に先ずエタノールを添加し、次いでメタノールを添加することができる。

上記で得られたエタノール・メタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィー、特にオクタデシルシラン（ODS）カラムを用いたクロマトグラフィーに付し、まずpH 2～3の25～50重量%のアセトニトリル水溶液で溶離する画分を除去し、次いでpH 2～3の90重量%以上のアセトニトリル水溶液、好ましくは99重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離してくる画分を採取すると、縮合度3～19の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が得られる。

得られた環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物は、水酸化ナトリウムなどのアルカリ物質で中和し、減圧乾燥後、常法により下記に述べるような所望の形態に製剤化することができる。

本発明の医薬の製剤形態は特に限定されず、経口投与又は非経口投与用の製剤形態の中から治療や予防の目的に最も適した適宜の形態のものを選択することが可能である。経口投与に適した製剤形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、懸濁剤、チュアブル剤などを挙げることができ、非経口投与に適する製剤形態としては、例えば、注射剤（皮下注射、筋肉内注射、又は静脈内注射など）、点滴剤、吸入剤、噴霧剤、坐剤、ゲル剤若しくは軟膏剤などの形態の経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、貼付剤若しくはテープ剤などの形態の経皮吸収剤などを挙げることができるが、これらに限定され



ることではない。

経口投与に適当な液体製剤、例えば、溶液剤、乳剤、又はシロップ剤などは、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを用いて製造することができる。また、カプセル剤、錠剤、散剤、又は顆粒剤などの固体製剤の製造には、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いることができる。

非経口投与に適当な注射用又は点滴用の製剤は、好ましくは、受容者の血液と等張な滅菌水性媒体に有効成分である上記の物質を溶解又は懸濁状態で含んでいる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液、又は塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体などを用いて溶液を調製することができる。腸内投与のための製剤は、例えば、カカオ脂、水素化脂肪、又は水素化カルボン酸などの担体を用いて調製することができ、座剤として提供される。また、噴霧剤の製造には、有効成分である上記の物質を微細な粒子として分散させることができ、受容者の口腔および気道粘膜を刺激せず、かつ有効成分の吸収を容易ならしめる担体を用いることができる。担体としては、具体的には、乳糖又はグリセリンなどが例示される。有効成分である物質及び使用する担体の性質に応じて、エアロゾル又はドライパウダーなどの形態の製剤が調製可能である。これらの非経口投与用製剤には、グリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種又は2種以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重などの条件、合併症の有無などの種々の要因により適宜設定するこ

とができるが、一般的には、有効成分の投与量として一日当り20～2000mg/kg、好ましくは20～200mg/kg、より好ましくは50～150mg/kgである。上記投与量の医薬を一日1～4回程度、好ましくは2～4回程度に分けて投与することが好ましい。

本発明の医薬は、ヒトを含む任意の哺乳動物に投与することができるが、好ましくはヒトに投与される。

本発明の医薬は、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。糖尿病は高血糖を特徴の一つとする糖代謝異常に基づく疾患であり、本発明の医薬を用いて糖尿病患者の血糖値を低下させることにより、糖尿病を治療することができ、また糖尿病の疑いのある患者の血糖値を本発明の医薬によりコントロールすることによって糖尿病を予防することもできる。また、糖尿病の患者は高血糖が長期間持続することにより、血管障害を主要因として網膜症、腎症、神経障害などの合併症が生じることが知られている。本発明の医薬を用いて糖尿病患者の血糖値をコントロールすることにより、これら糖尿病合併症の予防及び／又は治療を達成することもできる。

さらに、本発明の医薬は、これら糖尿病又はその合併症の予防及び／又は治療のためのみならず、血糖低下のために広く用いることができる。臨床的に高血糖が存在すれば、糖尿病が疑われるが、糖尿病以外の各種疾患によることもあり、例えば、膵組織の器質的障害、慢性肝疾患、内分泌疾患、脳圧亢進状態、肥満症、過食、アルコール過飲、胃切除後の食餌性高血糖、発熱性疾患、一酸化炭素中毒、薬剤による血糖上昇など様々な要因により高血糖が生じることがある。本発明の医薬はこれらの高血糖を低下させるために用いてもよい。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によっていかなる点においても限定されることはない。

#### 実施例

##### 製造例1：ポリ乳酸混合物の製造

マントルヒーターに収めたセパラブルフラスコにL-乳酸（D-乳酸も混入しているもの）500 mlを入れた。窒素ガス300 ml/分の流入及び攪拌を行い、溜出水は保温した下降型接続管を経て還流冷却器付フラスコに導きながら、145℃で3時間加熱した。更に150 mmHgに減圧して同温度で3時間加熱した後、3 mmHgの減圧下155℃で3時間、最後に3 mmHgの減圧下185℃で1.5時間加熱し、反応生成物であるポリ乳酸を得た。

得られたポリ乳酸は100℃に保ち、エタノール100 mlに続いてメタノール400 mlをそれぞれ加えた後放冷した。これをメタノール500 ml中に加え、よく攪拌して静置した後濾過して精製した。その濾液を減圧乾燥してアセトニトリルに溶解し、全量を200 ml（原液）とした。

この原液を、予め平衡化した逆相ODSカラム（TSK gel ODS-80TM）にかけ、0.01 M塩酸を含む30%、50%および100%アセトニトリル（pH 2.0）でステップワイズに溶離し、アセトニトリル100%溶出画分であるポリ乳酸（縮合度3～19）を得た。得られた物質の質量スペクトルを図1に示す。図1中の規則的なフラグメントイオンピークから明らかなように、得られたポリ乳酸の混合物は、環状縮合体を主体とし、直鎖状縮合体が少量混在した状態になっている。

#### 試験例1：糖尿病誘発マウスを用いたポリ乳酸混合物の作用の評価

##### （方法）

試験用動物として糖尿病誘発マウス（diabetesマウス；C57BL/KsJ-db/db Jcl）を用いた。このマウスは第4染色体に存在する劣性遺伝子dbのホモ個体であり、多食により急速にII型糖尿病を発症する糖尿病モデルマウスである。

このマウス（雌；年齢6週齢、日本クレア株式会社より入手）を、（1）標準固形食CE2（日本クレア株式会社より入手）で飼育するCE2群（マウス12頭）と、（2）1重量%（クロマトで得られた画分をそのまま使用し、その濃度が1重

量%) のポリ乳酸混合物 (CPLとも称する) を含む標準固形食CE2で飼育するCPL群 (マウス12頭) に分け、35日間飼育した。対照群はdb遺伝子をヘテロにもつマウス (C57BL/KsJ-db/- Jcl) を用い (マウス4頭)、標準固形食CE2で飼育した。

飼育の全期間に渡って、空腹時血糖値、早朝血糖値、一日当たりの摂食量並びに体重を測定した。

(結果)

空腹時血糖値の測定で得られた結果は下記の表1および図2に示し、早朝血糖値、一日当たりの摂食量並びに体重の測定で得られた結果は、図3～図5に示す。

表1: 空腹時血糖値の測定結果(表中の数値の単位は、mg/dl)

飼育期間 (日)	対照群 (db/-)	実験群(db/db)	
		標準固形食群	CPL含有餌飼育群
2	77.5±10.4	76.2±16.6	81.6±16.6
7		143.0±18.6	97.3±17.7
12			134.4±19.3
13		192.8±58.5	
18	69.2±11.2		
19			142.7±26.7
20		203.6±44.0	
24	98.0±11.0		
26			173.5±37.8
27			203.4±45.2
28		302.7±75.3	
31	84.9±14.2		
33			209.0±46.1
35		300.9±53.5	

表1および図2から分かるように、CE 2群のマウスの空腹時血糖値は成長に伴って増加し、飼育開始28日目には300 mg/dlに達した。一方、CPL群の空腹時血糖値は飼育全期間に渡ってCE 2群の値よりも有意に低かった。特に飼育開始27日目の空腹時血糖値は平均約203 mg/dlであり、28日目のCE 2群の値の約67%であった。これにより、1%のポリ乳酸混合物を含有する餌を投与することによって空腹時血糖値が有意に低下することが示された。

特に、本試験で用いた糖尿病モデルマウスは、食事療法や運動療法で血糖値をコントロールすることが困難であるのみならず、インスリンを投与しても血糖値のコントロールが難しいとされているモデルである。このようなモデルマウスに1%のポリ乳酸混合物を含有する餌を投与することによって、空腹時血糖値を対照の約67%まで低下させることができたことは驚異的な結果と言える。これらの結果より、食事療法と運動療法と組み合わせてポリ乳酸混合物の投与を行うことにより、糖尿病患者における血糖値のコントロールを行うことができる可能性が示唆される。

また、図3から分かるように、早朝血糖値についてはCE 2群とCPL群との間に有意差はなく、同様の値を示した。

また、図4から分かるように、db遺伝子をヘテロにもつ対照マウス(C57BL/KsJ-db/- Jcl)の一日平均摂食量は約4 gであったが、糖尿病誘発マウスではCE 2群およびCPL群の何れも成長に伴って一日平均摂食量は急速に増え、飼育開始29日後には約7.5 gに達した。また、一日平均摂食量について、CE 2群およびCPL群との間に有意差はなかった。

さらに、図5から分かるように、マウスの成長に伴う体重増加についてもCE 2群とCPL群との間に有意差はなく、両群ともに著しく体重が増加し、飼育開始後29日で共に平均で約43 gに達した。一方、対照マウス(C57BL/KsJ-db/- Jcl)の体重増加はそれより緩やかであり、飼育開始31日目の体重は平均で約24 gであった。

### 産業上の利用の可能性

本発明の医薬は、血糖低下作用を有し、特に糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために有用である。また、本発明において有効成分として用いられるポリ乳酸混合物は、生体成分に由来する乳酸の低縮合体であることから、生体適合性が高く、副作用が少ない。

## 請求の範囲

1. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬。
2. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物を有効成分として含む、血糖低下用医薬。
3. ポリ乳酸中における反復単位である乳酸が実質的に L-乳酸から成る、請求項 1 または 2 に記載の医薬。
4. 糖尿病が I I 型糖尿病である、請求項 1 に記載の医薬。
5. 縮合度 3 ～ 19 の環状及び／又は鎖状のポリ乳酸混合物が、乳酸を不活性雰囲気下で脱水縮合し、得られた反応液のエタノールおよびメタノール可溶分を逆相カラムクロマトグラフィーに付し、pH 2 ～ 3 の 25 ～ 50 重量%のアセトニトリル水溶液で溶離後、pH 2 ～ 3 の 90 重量%以上のアセトニトリル水溶液で溶離した画分である、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の医薬。
6. 脱水縮合を窒素ガス雰囲気下、段階的減圧及び昇温により行う、請求項 5 に記載の医薬。
7. 逆相カラムクロマトグラフィーを、ODS カラムクロマトグラフィーにより行う請求項 5 または 6 に記載の医薬。

第 1 図

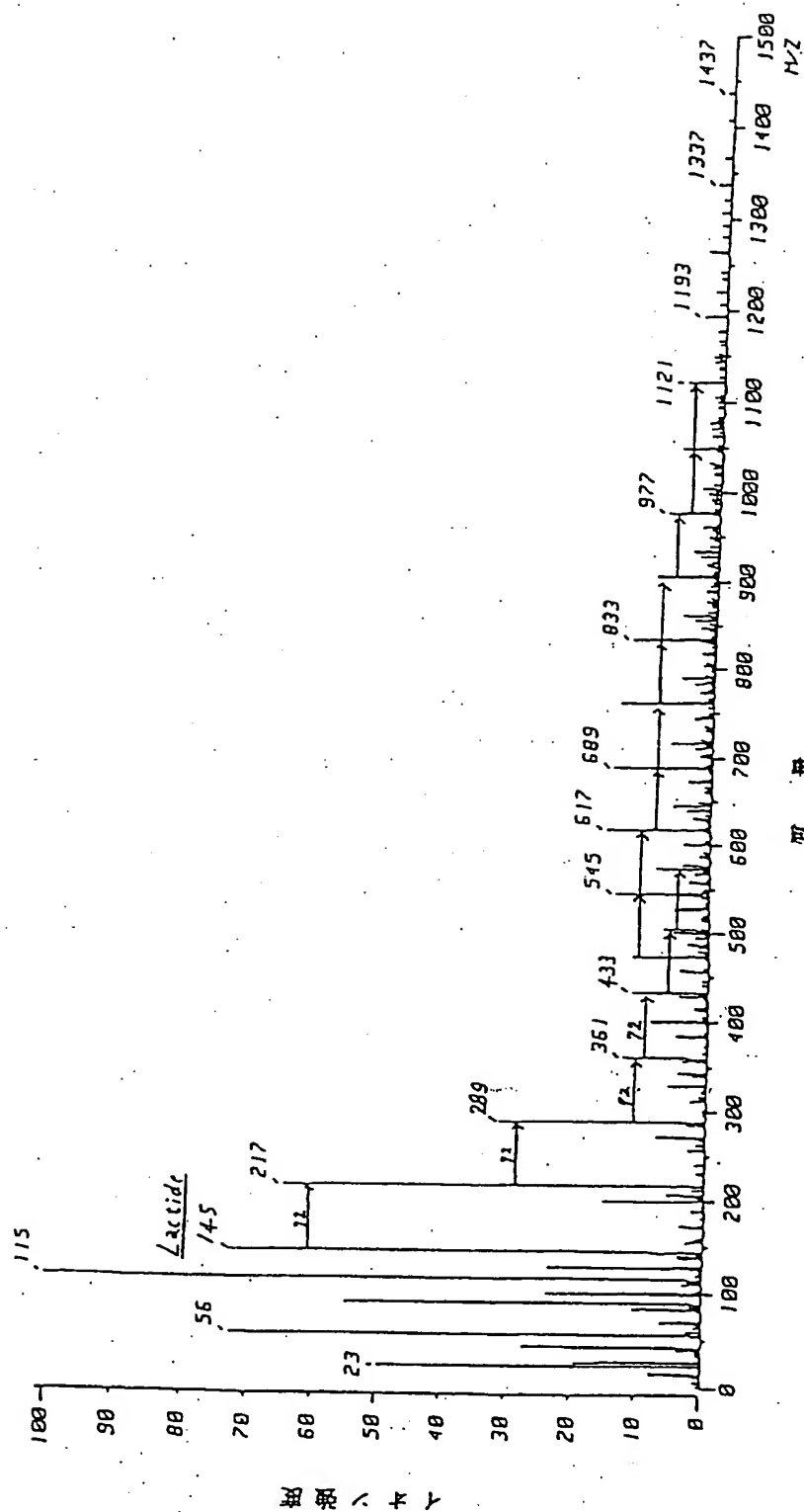
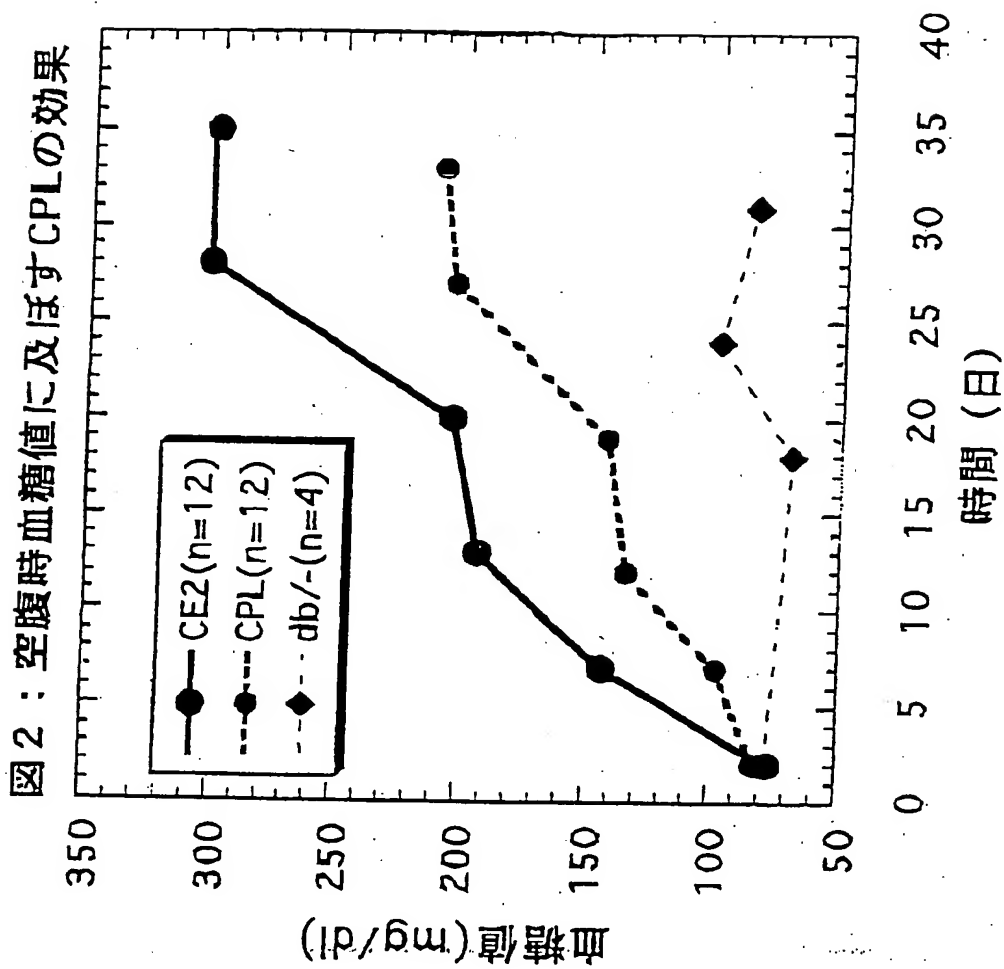


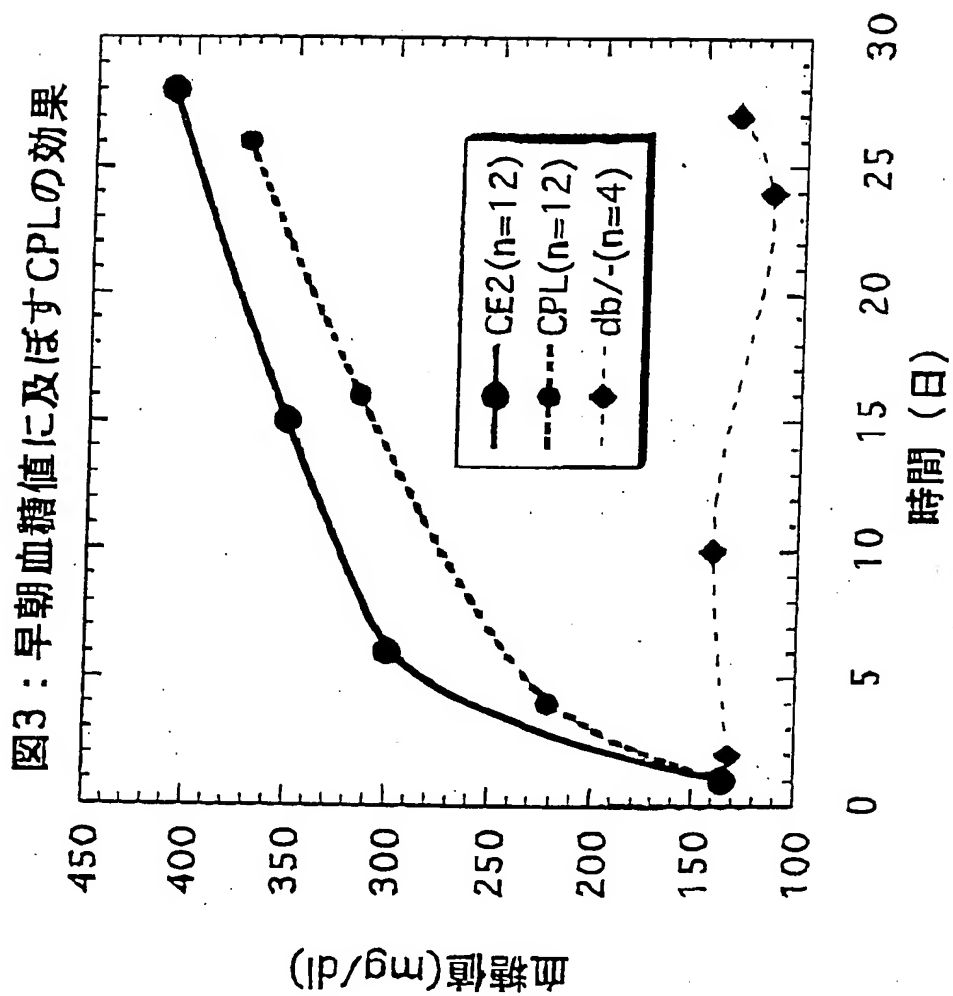
図 1



第2図

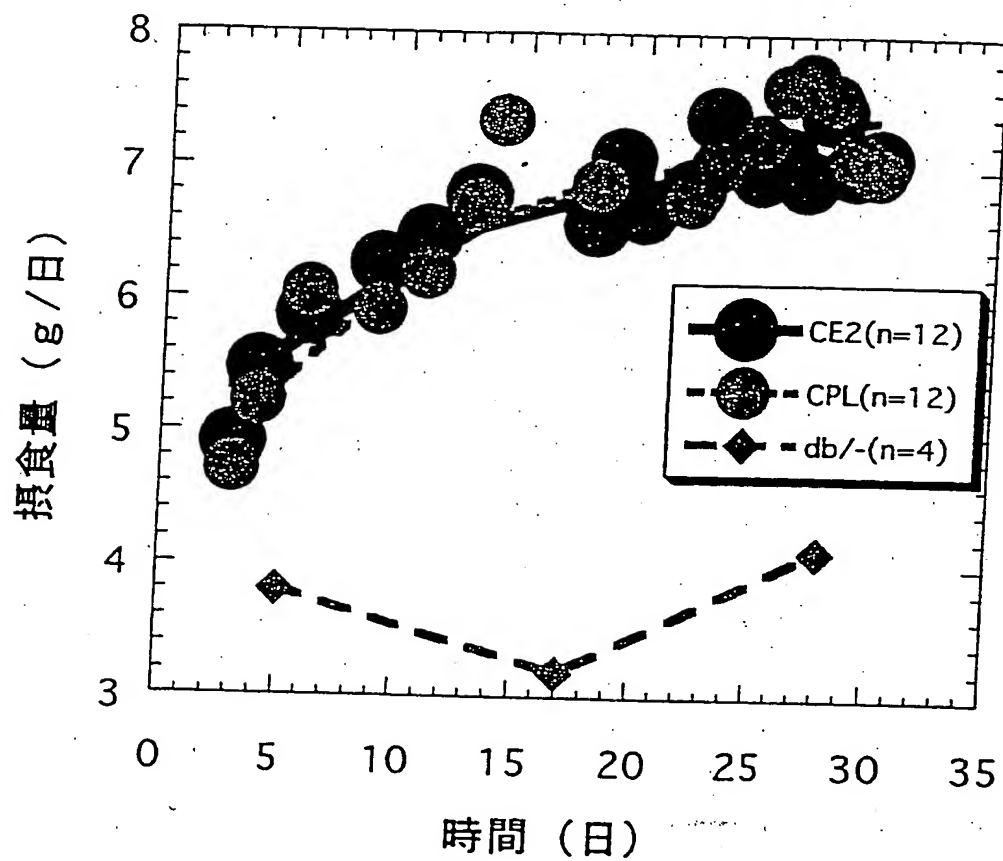


第3図



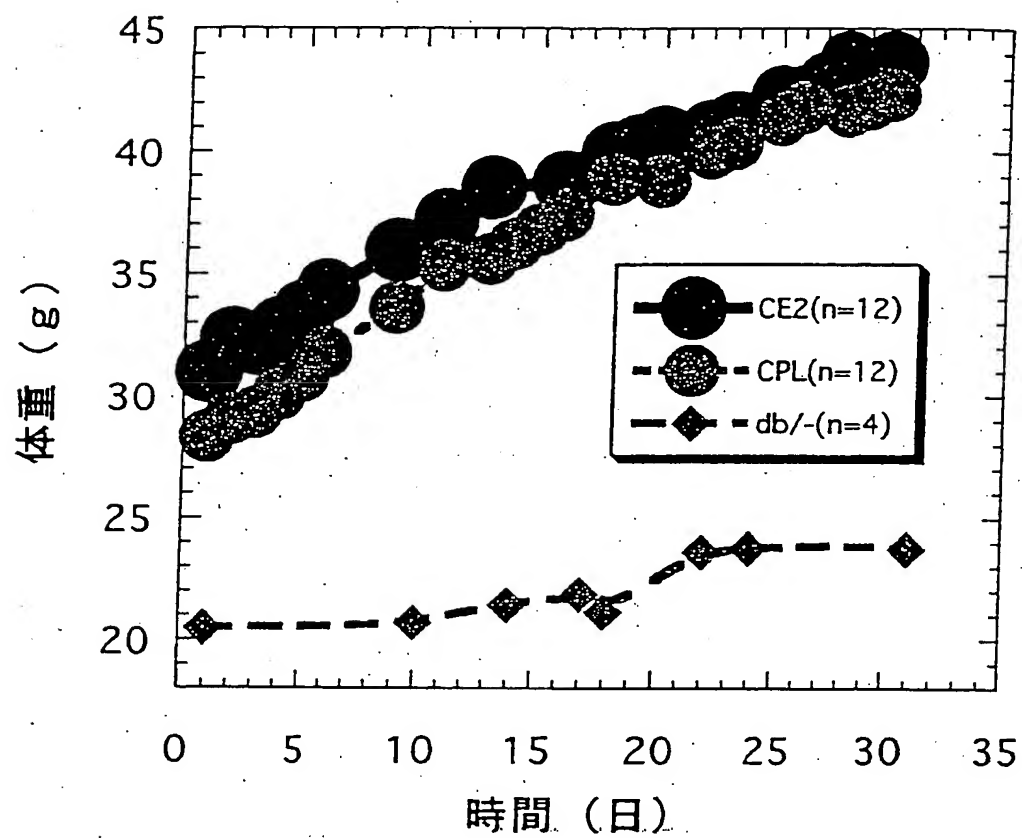
## 第4図

図4：摂食量に及ぼすCPLの効果



## 第5図

図5：体重増加に及ぼすCPLの効果



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB00/01112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/765, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/765, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 2000-72680, A (Shumeido K.K.), 07 March, 2000 (07.03.00), abstract; Claims; Par. Nos. [0001], [0008] (Family: none)	1-7
PA	JP, 2000-239171, A (Tokai Kyoiku Sangyo K.K.), 05 September, 2000 (05.09.00), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 10-130153, A (Shumeido K.K.), 19 May, 1998 (19.05.98), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 9-227388, A (Naganushi Tetsuaki), 02 September, 1997 (02.09.97), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 7-233061, A (Global Art K.K.), 05 September, 1995 (05.09.95), abstract (Family: none)	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search  
15 November, 2000 (15.11.00)

Date of mailing of the international search report  
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB00/01112

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-336427, A (Global Art K.K.), 03 December, 1994 (03.12.94), abstract (Family: none)	1-7
A	JP, 5-310581, A (Koken K.K.), 22 November, 1993 (22.11.93), abstract (Family: none)	1-7

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/IB00/01112

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, A61P3/10

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K31/765, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	J P, 2000-72680, A (株式会社主命堂) 07. 3月. 2000 (07. 03. 00) 【要約】、【特許請求の範囲】、 【0001】、【0008】 ファミリーなし	1-7
PA	J P, 2000-239171, A (東海教育産業株式会社) 05. 9月. 2000 (05. 09. 00) 【要約】 ファミリーなし	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

津賀下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 10-130153, A (株式会社主命堂) 19. 5月. 1998 (19. 05. 98) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	JP, 9-227388, A (長主 哲明) 02. 9月. 1997 (02. 09. 97) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	JP, 7-233061, A (グローバルアート株式会社) 05. 9月. 1995 (05. 09. 95) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	JP, 6-336427, A (グローバルアート株式会社) 06. 12月. 1994 (06. 12. 94) 【要約】 ファミリーなし	1-7
A	JP, 5-310581, A (興研株式会社) 22. 11月. 1993 (22. 11. 93) 【要約】 ファミリーなし	1-7